

**PRODUCTION OF IMIDAZOLE DERIVATIVE****Publication number:** JP63126867**Publication date:** 1988-05-30**Inventor:** IMUDA JUNICHI; KIHARA NORIAKI; FUKUOKA ONORI; ISHIDA TATSUKAZU; TOMINO IKUO**Applicant:** MITSUI PETROCHEMICAL IND**Classification:**

**- international:** C07D233/64; A61K31/415; A61P1/04; C07C67/00; C07C313/00; C07C319/20; C07C323/44; C07C323/44; C07D233/00; A61K31/415; A61P1/00; C07C67/00; C07C313/00; C07C319/00; C07C323/00; C07C323/00; (IPC1-7): A61K31/415; C07C149/437; C07D233/64

**- european:****Application number:** JP19860269728 19861114**Priority number(s):** JP19860269728 19861114**Report a data error here****Abstract of JP63126867**

**PURPOSE:** To obtain an imidazole derivative useful as a gastric acid secretion inhibitor in good yield, by reacting a cyanoguanidine derivative with ammonium carboxylate and formic acid derivative in the presence of an inorganic phosphate. **CONSTITUTION:** A compound expressed by formula I (X is Cl or Br; R is lower alkyl) is reacted with an ammonium carboxylate, preferably ammonium formate and a formic acid derivative, preferably methyl orthoformate or formamidine acetate at 1:2-10:2-10 molar ratio in the presence of an inorganic phosphate, e.g. sodium ammonium hydrogenphosphate, in a molar amount of 1-5 times based on the compound expressed by formula I at 60-150 deg.C for 30min-3hr to provide a compound expressed by formula II. The reaction is carried out without or in an organic solvent, e.g. DMF, isopropanol, etc.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-126867

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)5月30日

C 07 D 233/64  
 // A 61 K 31/415  
 C 07 C 149/437

1 0 4  
 A C L

7624-4C

7188-4H 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 イミダゾール誘導体の製法

⑯ 特 願 昭61-269728

⑰ 出 願 昭61(1986)11月14日

⑱ 発 明 者 伊 牟 田 淳 一 広島県大竹市御園1丁目2番7号  
 ⑱ 発 明 者 木 原 則 昭 山口県岩国市錦見8丁目27番74号  
 ⑱ 発 明 者 福 岡 大 典 山口県岩国市室の木町1丁目2番1号  
 ⑱ 発 明 者 石 田 達 麗 広島県大竹市御園1丁目2番7号  
 ⑱ 発 明 者 富 野 郁 夫 広島県大竹市御園1丁目2番7号  
 ⑲ 出 願 人 三井石油化学工業株式 東京都千代田区霞が関3丁目2番5号  
 会 社  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 中嶋 重光

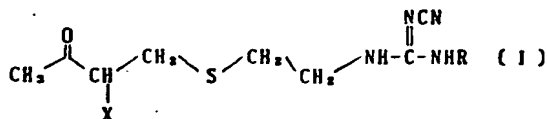
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

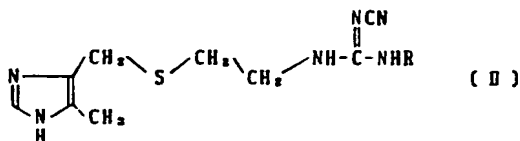
イミダゾール誘導体の製法

## 2. 特許請求の範囲

(1) 無機リン酸塩の存在下に、一般式(Ⅰ)



(式中、Xは塩素原子又は臭素原子であり、Rは低級アルキル基である。)で表わされるジアノグアニジン誘導体、カルボン酸アンモニウムおよびギ酸誘導体を反応させることを特徴とする一般式(Ⅱ)



(式中、Rは前記と同じ。)で表わされるイミダゾール誘導体の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

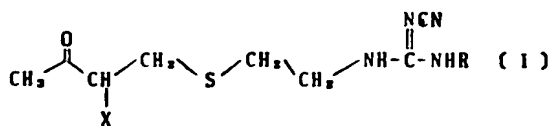
本発明は、ヒスタミンH<sub>2</sub>-受容体拮抗作用に基づく胃酸分泌抑制薬として使用されているシメチジン(N-シアノ-N'-メチル-N''-(2-(5-メチル-4-イミダゾリル)メチルチオ)エチル)グアニジン)およびその類似化合物の製造方法に関する。

(従来の技術)

シメチジンを製造する従来の方法としては、(Ⅰ)4-メチルイミダゾールを出発原料とするルート(特開昭49-75574、同51-54561、同51-125074等)あるいは(Ⅱ)ジアセチルを出発原料とするルート(スペイン特許455991、ケミカルアブストラクト89,146904)などがあるが、(Ⅰ)については高価な4-メチルイミダゾールを出発原料とすること、(Ⅱ)については原料のジアセチルが悪臭を有し取扱にくく、かつ反応収率が低いなどそれぞれに問題点があつた。

(発明が解決しようとする問題点)

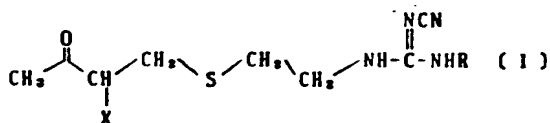
上記の問題点を解決するために、本出願人は  
(I) で示されるシアノグアニジン誘導体を出発原料とする新しいルートをすでに提案している  
(特願昭61-203642)



今回、さらに反応条件を鋭意検討したところ、無機リン酸塩の存在下に反応させることにより反応収率が飛躍的に向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

(発明の概要)

本発明は、無機リン酸の存在下に、一般式 (I)

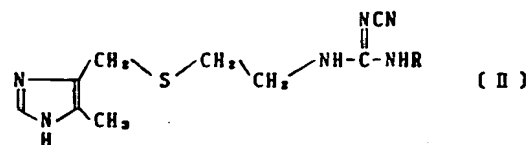


(式中、Xは塩素原子又は臭素原子であり、Rは

族系などの残基を示し、該残基中にさらに-COONH<sub>2</sub>を有するものであつてもよい。

このようなカルボン酸アンモニウムとしては、例えばギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウムなどの脂肪族カルボン酸のアンモニウムあるいは安息香酸アンモニウム、p-トルイル酸アンモニウム、ナフトエ酸アンモニウムなどの芳香族カルボン酸のアンモニウム塩を挙げることができ、好ましくは脂肪族カルボン酸アンモニウム、中でもギ酸アンモニウムが好ましい。また本発明に使用されるギ酸誘導体としてはギ酸のアンモニウムを除くものであつて、ギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸フェニルなどのギ酸エステル、あるいはホルムアミジン酢酸塩、ホルムアミジン塩酸塩などのホルムアミジン塩、更にはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどのオルトギ酸エステルを例示することができ、好ましくはオルトギ酸メチル、ホルムアミジン酢酸塩である。

低級アルキル基である。) で表わされるシアノグアニジン誘導体、カルボン酸アンモニウムおよびギ酸誘導体を反応させることを特徴とする一般式 (II)



(式中、Rは前記と同じ。) で表わされるイミダゾール誘導体の製法に関する。

(シアノグアニジン誘導体)

本発明の反応原料として使用されるシアノグアニジン誘導体 (I) は本出願人による特許出願 (特願昭61-203640 号) 明細書に記載の化合物であり、該明細書に記載の方法で製造したものを使用することができる。

(カルボン酸アンモニウム、ギ酸誘導体)

本発明に用いるカルボン酸アンモニウムは一般に R<sup>o</sup>COONH<sub>2</sub> (又は R<sup>o</sup>COOH · NH<sub>3</sub>) であらわされるものである。ここで R<sup>o</sup>は芳香族系、脂肪族系、脂環

(無機リン酸塩)

本発明に使用される無機リン酸塩としては、次亜リン酸ナトリウム、次亜リン酸カリウムなどの次亜リン酸塩、亜リン酸1水素ナトリウム、亜リン酸1水素カリウムなどの亜リン酸塩、次リン酸1水素ナトリウム、次リン酸2水素ナトリウムなどの次リン酸塩、メタリン酸ナトリウム、メタリン酸カウムなどのメタリン酸塩、ピロリン酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウムなどのポリリン酸塩、リン酸水素アンモニウムナトリウム、リン酸2アンモニウムナトリウムなどのオルトリン酸塩の無水物あるいは水和物を挙げることができ、好ましくはリン酸水素アンモニウムナトリウム、リン酸水素アンモニウムリチウム、リン酸水素アンモニウムカリウム、リン酸2水素ナトリウムなどのオルトリン酸塩の無水物あるいは水和物を例示できる。またこれらの塩は組み合わせて用いてもよい。

(反応条件等)

反応条件は無溶媒あるいは有機溶媒中に行つて

もよく、溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、メチルセロソルブなどの脂肪族アルコール、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、シクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素、ギ酸、酢酸などの脂肪族カルボン酸、ピリジン、ピコリンなどの複数環芳香族化合物、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類を例示できる。好ましくは、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、メチルセロソルブである。

化合物(1)に対するカルボン酸アンモニウム物の仕込量は、1ないし50倍モル、好ましくは2ないし10倍モルで、同じくギ酸誘導体は1ないし50倍モル、好ましくは2ないし10倍モルで、同じく無機リン酸塩は0.1ないし10倍モル、好ましくは1ないし5倍モルで同じく溶媒は2ないし50重量

倍、好ましくは5ないし30重量倍である。反応温度は20ないし200℃、好ましくは60ないし150℃で、10分ないし5時間、好ましくは30分ないし3時間反応させる。反応終了後は常法に従って分離、精製し、シメチジン誘導体(II)を得ることができる。

#### 実施例 1

N-シアノ-N'-メチル-N''-(2-(2-クロロ-3-オキソブチルチオ)エチル)グアニジン0.13g(0.5ミリモル)、ギ酸アンモニウム0.32g(5ミリモル)、オルトギ酸メチル0.53g(5ミリモル)、リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物0.21g(1ミリモル)にホルムアミド2.5mlを加え、100℃で2時間攪拌した。この反応液の1/5を分け、高速液体クロマトグラフィーで分析した(カラム: ZORBAX-ODS(Dupont), 溶媒: 水/MeOH/AcOH/Et<sub>3</sub>N=700/300/0.6/0.6)。その結果シメチジンが収率48%で生成していることが分かった。残りの反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

で分離精製し(展開溶媒: MeOH/CHCl<sub>3</sub>=1/20→MeOH/CHCl<sub>3</sub>=1/10)、得られたオイルを飽和重ソウ水と酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をボウ硝で乾燥し、濃縮したところシメチジンの白色結晶44mg(収率35%)を得た。この結晶をイソプロパノールより再結晶したところ、融点は139~141℃であつた。また、この結晶はシメチジン標準品の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル及びマススペクトル(分子イオンピーク253)と一致した。

#### 実施例 2

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸水素アンモニウムリチウム121mgを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行った。

シメチジンの収率: 40% (HPLC)。

#### 実施例 3

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸水素アンモニウムカリウム153mg

を用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行った。

シメチジンの収率: 39% (HPLC)。

#### 実施例 4

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸二アンモニウムナトリウム154mgを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行った。

シメチジンの収率: 40% (HPLC)。

#### 実施例 5

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸二アンモニウムカリウム170mgを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行った。

シメチジンの収率: 35% (HPLC)。

#### 実施例 6

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸二水素アンモニウム115mgを用い

た以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：40% (HPLC)。

#### 実施例 7

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸水素二アンモニウム 132mgを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：38% (HPLC)。

#### 実施例 8

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸二水素ナトリウム二水和物 156mgを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：35% (HPLC)。

#### 実施例 9

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸水素二ナトリウム 138mgを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：43% (HPLC)。

#### 実施例 13

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸二水素ナトリウム15.6mgとリン酸二ナトリウム 128mgの混合物を用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：39% (HPLC)。

#### 実施例 14

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸水素アンモニウムナトリウム 105mgとリン酸二水素ナトリウム78mgの混合物を用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：35% (HPLC)。

#### 実施例 15

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸水素アンモニウムナトリウム 163mgとリン酸水素二アンモニウム89mgの混合物を用

シメチジンの収率：34% (HPLC)。

#### 実施例 10

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸二水素カリウム 136mgを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：36% (HPLC)。

#### 実施例 11

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸水素アンモニウムナトリウム 105mgとリン酸水素二アンモニウム66mgの混合物を用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：44% (HPLC)。

#### 実施例 12

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにリン酸水素アンモニウムナトリウム 105mgとリン酸二ナトリウム71mgの混合物を用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：36% (HPLC)。

#### 実施例 16

リン酸水素アンモニウムナトリウム四水和物の代わりにトリポリリン酸3ナトリウム 368mgを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：40% (HPLC)。

#### 実施例 17

ホルムアミドの代りメチルセロソルブを用いた以外は実施例1と同じ条件で反応を行つた。

シメチジンの収率：30% (HPLC)。

#### 実施例 18

N-シアノ-N'-メチル-N"-〔2-(2-クロロ-3-オキソブチルチオ)エチル〕グアニジン0.13g(0.5ミリモル)、ギ酸アンモニウム0.32g(5ミリモル)、ホルムアミジン酢酸塩0.52g(5ミリモル)、リン酸水素アンモニウムナトリウム4水和

物0.21g(1ミリモル)にホルムアミド 2.5mlを加え、100℃で2時間攪拌した。

シメチジンの収率: 42% (HPLC)。

#### 比較例

N-シアノ-N'-メチル-N"- (2-(2-ブロモ-3-オキソブチルチオ)エチル)グアニジン1.31g(5mmol)をホルムアミド25mlに溶かした溶液に、ギ酸アンモニウム3.15g(50mmol)、オルトギ酸メチル5.30g(50mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去し、残渣の一部を高速液体クロマトグラフィーで分析した。

(カラム: ZORBAX-ODS(Dupont)、溶媒: 水/MeOH/AcOH/Et<sub>3</sub>N=700/300/0.6/0.6)収率27%。

出願人 三井石油化学工業株式会社

代理人 山 口 和